Aus der Hautklinik der Universität Göttingen.
Direktor: Prof. Dr. Riecke.

Über Epidermolysis bullosa.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
hohen medizinischen Fakultät der
Georg August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt

von

Günther Busse
aus Hannover.

Göttingen 1926.
Druck der Dieterichschen Universitäts-Buchdruckerei
(W. Fr. Kaestner).

Der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen
vorgelegt am 18. Dezember 1925.

Referent: Prof. Dr. Riecke.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Noch immer erscheinen Publikationen über das Krankheitsbild der Epidermolysis bullosa. Für das Leiden, welches Hebra als „erblichen Pemphigus“ erwähnt, und Goldscheider 1882 als „Neigung zu traumatischer Blasenbildung“ beschrieben hat, führte Koebner den Namen „Epidermolysis bullosa hereditaria“ ein.

Man hatte in ätiologischer und pathogenetischer Beziehung lange keine befriedigende Erklärung. Es wurden häufig andersartig erscheinende Fälle entweder dazugerechnet oder ausgeschlossen. Koebner wollte als Epidermolysis nur die heute sog. einfache Form gelten lassen, während Hallopeau die Form mit dystrophischen Veränderungen beschrieb und in beiden Gruppen graduell verschiedene Stadien desselben Prozesses sah.

Erst in den letzten Jahren sind einleuchtende Theorien über die Pathogenese aufgestellt und ist Klarheit in den Vererbungsmodus gekommen. Über die Fälle mit Dystrophien des Hautorgans kann man besonders wichtige Zusammenstellungen machen, und auch konstitutionelle Eigenarten des kranken Individuums feststellen. In diesem Sinne scheint unsere Mitteilung interessant, die sich auf zwei Brüder bezieht, die unter ganz gleichen Erscheinungen erkrankten.

Fall I.

K. Louis, 21 Jahre, Möbeltischler in Göttingen.

Anamnese: Die Mutter des Patienten, die nie länger krank gewesen sein soll, ist kurz nach der Geburt des zehnten Kindes infolge einer Blutung gestorben. Der Vater lebt und ist gesund.

Die Eltern sollen niemals irgend welche krankhaften Veränderungen der Haut gehabt haben. Der Patient hat 5 Brüder und 4 Schwestern. Während die Schwestern und 4 Brüder gesund sein sollen, hat ein $1^1/_2$ Jahre älterer Bruder, der älteste von den Geschwistern, dasselbe Hautleiden (Anamnese und Status s. unten). Seine Eltern stammen beide aus der Gegend von Hann.-Münden, sind aber nicht auch nur entfernt miteinander verwandt. Von den Großeltern hat keiner solche Erkrankung gehabt.

Er selbst hat als Kind Masern gehabt, ist sonst nie krank gewesen. Die Volksschule und eine Gewerbeschule hat er ohne Schwierigkeiten durchgemacht. Vor seinem 14. Lebensjahre sind ihm oder seinen Eltern Blasen- oder Hautabschürfungen nie aufgefallen. Bei der Geburt sollen die Nägel an Händen und Füßen normal gewesen sein.

Erst als er mit $13^1/_2$ Jahren in die Lehre zu einem Tischler gekommen war, soll die jetzige Krankheit begonnen haben. Er bemerkte nach Stoß oder länger anhaltendem Druck auf die volare Handseite, besonders beim Hobeln, das Auftreten von Blasen. Mehrmals mußten „Wasserblasen", die vereitert waren, vom Arzt aufgeschnitten werden. Einmal führte eine Eiterung zu örtlicher Blutvergiftung, die Incisionen am rechten Unterarm und Oberarm notwendig machte. Die Blasen entwickeln sich nach einem Stoß etwa innerhalb von einer Viertelstunde unter einem entsprechenden Spannungsgefühl. Sie bleiben dann unverändert bestehen, bis sie nach 3—4 Wochen langsam aufgesaugt werden und eintrocknen. Große Blasen von 1 Mk.-Stückgröße und darüber werden dem Patienten zu schmerzhaft, so daß er sie öffnet und mit Verbänden behandelt. Es liegt dann eine wunde Stelle vor, auf der sich erst die neue Oberhaut bilden muß. Ebenso häufig wie „Wasserblasen" entstehen „Blutblasen". Von manchen kleinen Blasen könnte er glauben, daß sie ohne äußeren Anlaß aufgetreten seien. Im Frühjahr oder Sommer soll sein Leiden nicht schlimmer sein. Am Handrücken soll sich die Haut leicht in Fetzen abstoßen, ohne daß sich erst Blasen bilden. Dasselbe geschieht gelegentlich an Ellenbogen oder Knien. Durch Reiben von Kleidungsstücken oder Stiefeln entstehen keine Blasen. Außer an Händen und Füßen oder im Munde hat er nie Blasen bemerkt.

4. V. 25. Status praesens: Patient von schwächlichem Körperbau, in mäßigem Ernährungszustand. Knochensystem normal, Costa X. fluctuans. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Volles dunkles Haupthaar. Kein Hypogenitalismus. Pupillen gleichweit, reagieren prompt auf Lichteinfall. Das Gebiß ist sehr defekt, hat Zeichen von Caries und Alveolarpyor-

rhoe. Lymphatischer Rachenring nicht hypertrophisch. Nirgends Drüsenschwellungen. Schilddrüse nicht vergrößert. Herz und Lungen o. B. Der Leberrand ist palpabel, von normaler Konsistenz. Milz nicht vergrößert. Reflexe nicht verändert. Psychisch ist der Patient durchaus normal, keine Einschränkung der Intelligenz. Ziemlich starker Dermographismus.

Im Urin Eiweiß, Zucker, Urobilinogen, Urobilin, Haematoporphyrin negativ.

Blutbild: Haemoglobin 80 %, Erythrozyten 4,24 Millionen, Leukozyten 8400: davon polymorphkernige 63 %, Lymphozyten 30 %, eosinophile 3 %, Monozyten und Uebergangsformen 4 %.

Dermatologischer Status: Die Haut ist an Brust, Bauch und Rücken von normaler Beschaffenheit und ohne Veränderungen. Im Gesicht geringe Seborrhoea sicca.

An den Ellenbogen ist die Haut an umschriebenen Stellen blaurot verfärbt, einzelne atrophische Stellen von derselben Farbe. (Hier sollen Hautabschürfungen gewesen sein.)

Die Hände und das untere Drittel der Unterarme sind diffus blaurot, fühlen sich kalt und feucht an. In dieser Verfärbung sieht man disseminierte deutlichere blaue Flecke von Linsen- bis Pfenniggröße, die leicht unternivelliert liegen. Im Bereiche der Finger zeigen blaue Verfärbung nur die Streckseiten. Die Hohlhände sind blaß ohne jegliche Felderung, aber mit starker Einziehung der tieferen Furchen. Am linken Handgelenk sieht man zwei weißliche Hautbläschen, das eine bohnengroß, bereits im Rückgang, das andere erbsengroß, scharf umrandet. Am Grundgelenk des zweiten Fingers sieht man ein kleines Bläschen von Hanfkorngröße. Am Nagelglied des dritten Fingers Blasen von Erbsengröße prall gespannt und braun verfärbt (Zigarettenraucher). In der rechten Handbeuge sowie am Daumen und Mittelfinger sieht man je eine Blase von Erbsen- bis Bohnengröße, scharf abgesetzt mit blutigem Inhalt. An der Kuppe des kleinen Fingers schwarzgefärbtes Bläschen von Hanfkorngröße, am Mittelglied ein weißliches Bläschen von Erbsengröße. Dicht am Grundgelenk des Zeigefingers ein farbloses Bläschen von Hanfkorngröße. Auf dem rechten Daumen sieht man eine blaue Verfärbung von 2 Mk.-Stückgröße. Am Rande sieht man noch abgehobene Epidermis in Fetzen stehend.

Der Nagel am rechten kleinen Finger fehlt. Die Nägel der übrigen Finger sind stark verdickt, ungleichmäßig geformt, zeigen Längs- und Querfurchen, sind dunkel pigmentiert.

An beiden Knien zirkumskripte blaurote Flecke, abschilfernde Haut, über der linken Patella eine blaurot atrophische Stelle.

An den Füßen sind augenblicklich keine frischen Blasen vorhanden. Einige ältere Blasen am linken Fuß im Rückgang, unter anderem auf der großen Zehe, am Ballen der großen Zehe und an der kleinen Zehe.

Links fehlen die Nägel von erster und zweiter Zehe. An den Zehen des rechten Fußes ebensolche blaurote Flecke und Reste von Blasen. Der Nagel der großen Zehe ist besonders verunstaltet, kurz, höckerig und dunkel verfärbt. Die Haut des Fußrückens ist von normaler Beschaffenheit. Die Haut der Plantae derb, es finden sich einzelne milienartige weiße Knötchen. An verschiedenen Stellen stärkere Hyperkeratose, besonders an den Fersen. Ziemlich starke Hyperhidrosis.

Verlauf: 7. V. Nach dem Tragen von einem Wäschekorb hat sich eine Blase von Erbsengröße am linken Daumen gebildet und eine Blase von Linsengröße an der Beugeseite des vierten linken Fingers.

10. V. Am linken Handteller ist ein Stück Haut von Linsengröße beim Hantieren abgestoßen. Hier wird deutlich wässrige Sekretion wahrgenommen. Ein neues Bläschen von Hanfkorngröße ist am Grundgelenk des rechten Mittelfingers aufgetreten. Am rechten kleinen Finger hat sich eine Blase nach Eintrocknung abgestoßen.

13. V. Gestern entstanden nach einem Aufschlagen mit der Hand drei Hautabschürfungen vom 3. bis 5. Finger der linken Hand. Wo die Epidermis abgestoßen war, ist heute starke seröse Exsudation. Die alten Blasen trocknen nur langsam ein. Entnahme von 20 ccm Blut aus der linken Armvene zur Eigenserumbehandlung.

14. V. Die Stelle, aus der gestern Blut entnommen wurde, zeigt deutliche Sugillation von hellrot bis blauroter Farbe. An einer Stelle hat sich ein sanguinolentes Bläschen gebildet. Erste Eigenseruminjektion. Intradermale Injektion von 1 ccm 0,9 %iger Kochsalzlösung am linken Handrücken: es bildet sich eine weiße Quaddel von 1 cm Durchmesser und leichte Erhebung der Umgebung. Nach 5 Minuten ist die Quaddel verschwunden, es restiert eine leichte Rötung. Auch späterhin keine Blasenbildung, derselbe Verlauf wie im Parallelversuch beim Normalen.

15. V. Mit dem linken Daumen ist der Patient gegen eine Kante gestoßen, an der er mit dem Nagel, welcher die Fingerkuppe etwas überragte, hängen blieb. Rings herum ist der Nagel mit Blut unterlaufen in Form einer flachen blasigen Abhebung.

16. V. Zweite Eigenserum-Injektion 7 ccm. Nachmittags Kopfschmerzen. Wiederholung einer intradermalen Injektion von

1 ccm 0,9 %iger Kochsalzlösung mit demselben negativen Ergebnis.

20. V. Der Nagelfalz des rechten Daumens ist bläulich verfärbt. Die Hautabschürfungen des 3. bis 5. Fingers der linken Hand im Abheilen begriffen. Dritte Eigenserum-Injektion 10 ccm.

22. V. Vierte Eigenserum-Injektion 25 ccm ohne subjektive Störung.

25. V. Heute hat sich am Grundgelenk des linken Zeigefingers durch Stoß eine erbsengroße Blutblase gebildet. Zuerst war die Epidermis verschieblich auf ihrer Unterlage geworden, bis im Verlauf von $^1/_2$ Stunde die Blase entstanden war. Der Nagel des rechten Daumens ist durch den darunter befindlichen Bluterguß schon stark gelockert.

27. V. Fünfte Eigenserum-Injektion 10 ccm ohne nachweisbare Reaktion. Der Nagel am rechten Daumen hat sich abgestoßen, irgend welche Entzündungserscheinungen im Nagelbett sind nicht zu sehen. Die Blase am linken Daumen ist von selbst aufgegangen, Untergrund vollkommen trocken.

29. V. Die Bläschen am rechten Zeigefinger sind vollkommen eingetrocknet. Hände unverändert blaurot verfärbt, feucht und kalt. An den Füßen keine Blasen. Wird heute aus der klinischen Behandlung entlassen.

Fall II.

K. Karl, 22 Jahre, Landarbeiter in Hemel a. d. Weser.

Anamnese: Familienanamnese s. oben. Der Patient soll bei der Geburt schon auffallend zart und klein gewesen sein. Von früheren Krankheiten gibt er Masern und schwere Kopfgrippe an. In der Schule, in der er gut fortkam, habe er oft sehr starke Kopfschmerzen gehabt, die solange anhielten, bis sich Nasenbluten einstellte.

Er gibt das erste Auftreten einer Blase genauer an, erinnert sich jedenfalls nicht, vor dem 13. Lebensjahr Blasen bemerkt zu haben. Bei einer Spielerei im letzten Schuljahr erhielt er einen Stoß gegen seinen rechten Daumen. Der Nagel war bald danach blutunterlaufen, sodaß er sich löste. Die Nägel an Händen und Füßen waren anscheinend schon früher verändert, obwohl sie bei der Geburt wie bei seinem Bruder normal gewesen sein sollen.

Das Auftreten der Blasen und das Abstoßen der Haut, ist, wie die Brüder angeben, nach Art ihrer Arbeit etwas verschieden. Hauptsächlich bietet die Landarbeit nicht soviel Möglichkeit, sich an Ecken und Kanten Haut vom Handrücken abzustoßen, wie das für den jüngeren Bruder beim Tischlergewerbe in Frage kommt.

Da der ältere Bruder kräftiger zufassen muß, sind Fingerspitzen und Nägel um so mehr geschädigt. Blasen hat er immer nur an Händen oder Füßen bemerkt, wo er sich gestoßen hatte, die Hände einem längeren Druck ausgesetzt waren oder wo das Schuhwerk drückte.

17. V. 25. Status praesens: Der Patient ist kleiner als sein Bruder (1,55 m) und wiegt 59 kg, während von den anderen Geschwistern, die alle kräftiger und größer sind, ein 5 Jahre jüngerer Bruder beinahe 2 Kopf größer ist und ca. 80 kg wiegen soll. Haut und sichtbare Schleimhäute sind leidlich durchblutet, der Ernährungszustand ist gut für den gracilen Körperbau. Das Skelett zeigt auffallende Degenerationszeichen, besonders einen ganz kleinen spitzen Gaumen, der vielleicht einem Kinde von 12—14 Jahren gemäß wäre. Zugleich ist eine Zahnmißbildung vorhanden, hinter dem mittleren Schneidezahn oben links befindet sich ein überzähliger Zahn. Die rechte Nasenseite ist nicht durchgängig, es besteht eine Septumverbiegung. Der Thorax ist etwas deformiert durch eine nach rechts konvexe Skoliose. Die Epiphysenenden sind leicht verdickt. Das Haar ist schwarz wie das des Bruders, aber sehr weich und dünn, beinahe wie Seide. Er hat schwarze, breite Augenbrauen, die über der Nasenwurzel zusammenlaufen. Der Waldeyersche Rachenring ist hypertrophisch, links eine große Gaumenmandel. An beiden Halsseiten finden sich starke Drüsenschwellungen. Die Schilddrüse ist palpatorisch nicht verändert. Herz und Lunge o. B. Leber und Milz nicht vergrößert.

Leukozyten 7600, davon polymorphkernige 71 %, Lymphozyten 20 %, eosinophile 0, Monozyten 9 %. Starker Dermographismus, keine Blasenentstehung durch Kneifen. Psychisch ist der Patient anscheinend nicht abnorm.

Dermatologischer Status: Haut im Gesicht, an Brust, Bauch und Rücken von normaler Beschaffenheit, nirgends Narben, Atrophien oder Farbveränderungen. Krankhafte Erscheinungen findet man nur an Händen und Füßen. Das Bild ist ganz ähnlich wie beim Bruder, vielleicht nicht so stark ausgeprägt.

Dabei sind die Nägel der Hände stärker verunstaltet. Sie sind sehr verdickt, uneben und höckerig. Der Nagel des kleinen Fingers der rechten Hand fehlt. An den Handgelenken volar und dorsal diffuse blaurote Flecke, dort, wo Hautabschürfungen gewesen sein sollen. Die Haut der Handrücken ist derb und stark sonnengebräunt. Sie hat einen Glanz, wie wenn sie mit Fett bestrichen wäre. Die Volarflächen, die genau dasselbe charakteristische Bild bieten wie bei dem Bruder, sind sehr feucht.

Einzelne gerötete Stellen von kreisförmiger Anordnung. An der linken Hand am Handrücken eine atrophische Stelle und eine weißliche Narbe von Linsengröße. Die Metacarpophalangealgelenke sind ohne Narben und frische Veränderungen bis auf das des kleinen Fingers, an dem sich eine linsengroße wunde Stelle befindet, die zum Teil mit Schorf bedeckt ist. Am ersten Glied des linken Daumens eine flache Narbe mit starker Hornhaut. Am ersten Intercarpalgelenk des Zeigefingers eine schon abgeflachte weißliche Blase von Linsengröße und an der Fingerkuppe eine Blutblase von Bohnengröße. Am vierten Finger eine gerötete Stelle, die nach einer Hautablösung zurückblieb und am 5. Finger ein Kreis, wo eine pfenniggroße Blase saß, von der noch Hautreste vorhanden sind. Der rechte Handrücken weist zwei atrophische Stellen auf von Pfennig- und Linsengröße, die braun pigmentiert sind und beim Zusammenschieben eine feine Fältelung zeigen. Am Handgelenk über dem Radiocarpalgelenk eine markstückgroße dicke Blutkruste. Das Grundglied des Daumens weist zwei kleinere wunde Stellen auf, um seinen Nagel dehnt sich in der distalen Circumferenz eine schlaffe Blase aus, deren Inhalt gelblich durchschimmert. Am Endglied des Zeigefingers findet sich eine Blutblase von Bohnengröße, am ersten Glied des kleinen Fingers eine Blutbase, die abgeflacht ist. Es finden sich an der dorsalen Seite der Finger dieser Hand noch drei atrophische Stellen, die untern ivelliert liegen und rotbraun pigmentiert sind. In der Daumenzeigefingerfalte beiderseits sind einschneidende Narben mit dicken Borken, die das Opponieren der Daumen sehr einschränken. Beim Geradestrecken spannt sich die Haut der Fingerkuppen sehr an, so daß sie vollkommen weiß werden.

Die Füße sind ziemlich feucht. Es finden sich rote Partien am Fußrücken ohne deutliche Narbenbildung. Der Malleolus internus rechts zeigt eine markstückgroße braunrote Narbe, die leicht atrophisch ist. Keine frischen Residuen von Blasen. Die Fußsohlen haben eine starke Hornschicht. Die Nägel, von denen nur der kleinere Teil erhalten ist, sind sehr verdickt.

Es handelt sich also in unseren beiden Fällen um typische Epidermolysis bullosa hereditaria mit dystrophischen Veränderungen an Haut und Nägeln, die heute gemeinhin als „Epidermolysis bullosa dystrophica“ oder wie Siemens neuerlich will, auch „Bullosis mechanica dystrophica“ genannte Form. Interessant ist die weitgehende Übereinstimmung der Krankheitserscheinungen bei beiden

Brüdern, ein Umstand, der schon ohne Kenntnis der Vererbungsregeln auf die kongenitale Bedingtheit des Leidens gewiesen hätte. Daß Epidermolysis in der Ascendenz nicht nachweisbar ist, und anscheinend keine Blutsverwandtschaft der Eltern vorliegt, ist kein Grund gegen die Annahme von Heredität, wie nachher erörtert werden soll. Beide Patienten sind besonders im Vergleich zu ihren Geschwistern körperlich unterentwickelt. Sie hatten bei der Geburt noch keine Nagelveränderungen, ihre Krankheit trat erst im 13. und 14. Lebensjahre in Erscheinung. Bei dem einen Bruder, der in klinischer Beobachtung war, ist der Zustand durch die längere Schonung gebessert. Daß trotzdem einige Blasen entstanden sind, beweist, wie unverändert die Disposition zur Blasenbildung bestehen bleibt.

Die Epidermolysis bullosa ist charakterisiert durch Blasenbildungen, welche durch leichte mechanische Reize bedingt sind. Während bei der Epidermolysis bullosa hereditaria simplex die Haut meist in großer Ausdehnung reaktionsfähig ist, und die Blasen ohne bleibende Narben abheilen, zeichnet sich die dystrophische Form des Leidens aus durch den allmählichen Übergang der befallenen Hautstrecken in Atrophie, die gleichzeitig bestehenden Nagelveränderungen und Befallensein von Praedilektionsstellen. Beide Formen, die Siemens als wesensverschiedene Krankheitsprozesse darstellt, faßt er klinisch mit einem neuen Namen unter „Bullosis mechanica“ zusammen.

Wichtig für die Diagnose ist meistens die Anamnese, die besagt, wie die Blasen entstanden sind; ohne den Nachweis der traumatischen Blasenbildung kann sie nicht als gesichert gelten. Ein weiterer Faktor, welcher für die Diagnosenstellung von nicht untergeordneter Bedeutung ist, besteht in dem Auftreten der Epithelabhebungen an bestimmten Praedilektionsstellen. Als solche kommen in Betracht in erster Linie Hände und Füße, und hier namentlich die im täglichen Leben besonders Druckwirkungen

ausgesetzten Stellen. Sodann Ellenbogen und Knie, die aus denselben Gründen exponierte Stellen sind. Im übrigen ist bei der traumatischen Natur der Erscheinungen verständlich, daß gelegentlich überall am Körper Blasen entstehen können; doch ist hier die Unregelmäßigkeit so groß, daß von typischer Lokalisation nicht immer gesprochen werden kann.

Ein drittes diagnostisches Zeichen ist die Heredität und in den meisten Fällen der Bestand des Leidens seit der Kindheit. Ist die Heredität bei recessiver Vererbung nicht immer offensichtlich, so kann die Manifestation der Erscheinungen bei oder kurz nach der Geburt von großer diagnostischer Wichtigkeit sein. Daß dabei der allgemeine Gesundheitszustand nicht gestört ist, kann angesichts der prognostisch ungünstigen Bedeutung andersartiger blasiger Exantheme immerhin, wie Siemens will, berechtigt erscheinen.

Die Entscheidung, ob eine vorhandene Blase durch mechanischen Anlaß oder spontan entstanden ist, läßt sich, wie schon erwähnt, nur durch die Anamnese treffen. Jedoch nicht immer werden sich die Patienten der mechanischen Bedingtheit der einzelnen Blasen bewußt sein. Jedenfalls wußte auch unser Patient, obgleich er das Wesen der Krankheit kannte, nicht jedesmal ein Trauma irgendwelcher Art anzugeben. Das besagt genug bei einem Fall, dessen Hautorgan überhaupt nur auf stärkere Traumen zu reagieren scheint. Eine negative Anamnese bei der Entstehung einzelner Blasen ist also bei in Frage kommender Epidermolysis mit Vorsicht zu bewerten. Da die Disposition zur traumatischen Blasenbildung zu verschiedenen Zeiten schwanken kann, so können bei der Epidermolysis auch Blasenschübe vorgetäuscht werden. Bekannt ist eine Verschlimmerung der Krankheit im Sommer, auf deren pathogenetische Bedeutung wir später zurückkommen. Durch die Lokalisation der Blasen an den angeblichen

Druckstellen ist ihre mechanische Genese noch nicht gesichert.

Häufig kann der Versuch entscheiden, Blasen durch Reiben oder Kneifen zu provozieren. In den meisten Fällen von Epidermolysis gelingt diese Provokation leicht, doch kommt sie je nach der Schwere der Krankheit sehr verschieden leicht zustande. Deshalb spricht selbst eine Nichtauslösbarkeit von Blasen mit unseren unvollkommenen Methoden nicht gegen eine Epidermolysis. Bei hochgradig mangelhaft fixierter Epidermis kann das Nikolskysche Phänomen bestehen, das man nur als positiv ansehen soll, wenn sich eine Epidermisschicht ohne längeres Reiben abschieben läßt.

Anderseits soll eine besondere Neigung zur traumatischen Bildung von Blasen nach Koebner zuweilen auch beim Pemphigus vorhanden sein, sodaß eine Abgrenzung sehr schwierig sein kann. In typischen Fällen sind allerdings dessen diagnostische Kriterien ausschlaggebend: das Fehlen einer erkennbaren Ursache, sein Charakter als erworbener Krankheit ohne Heredität, Störung des Allgemeinbefindens und Fieber, namentlich bei akuten Eruptionen. Siemens hat neuerdings ein Krankheitsbild aus der Gruppe der Blasenausschläge herausgehoben, das er „Bullosis spontanea congenita“ nennt, und demnach mit dem chronischen Pemphigus die spontane Blasenentstehung gemeinsam hat; es unterscheidet sich von ihm durch seine kongenitale Natur und seinen nicht progressiven Verlauf. In den ausführlichen Beschreibungen, die er aus der Literatur mitteilt, findet man jedoch Syndrome, die durchaus der Epidermolysis bullosa zuzurechnen sind. Wir haben den schwierigen Nachweis von mechanischer Blasenentstehung genügend dargelegt.

Von der Dermatitis herpetiformis unterscheidet sich die Epidermolyse durch das Fehlen der anderen Effloreszenzen wie Quaddeln und Knötchen. Bei jener ist spontane Entstehung von Blasen das Gewöhnliche, doch kann

nach Siemens wie beim Pemphigus eine „symptomatische Bullosis mechanica“ aufgepfropft sein. Klinisch sind bei der Duhringschen Krankheit neben der Polymorphie ihrer Effloreszenzen das akute Auftreten, Recidivneigung und Häufigkeit subjektiver Symptome hervorzuheben.

Von Arzneimittelausschlägen übrigens, soweit bei ihnen Blasen auftreten können, unterscheiden ähnliche Umstände bei dazugehöriger Vorgeschichte. Auch eine durch äußerliche Reize entstehende Dermatitis kann wohl das Bild einer reinen Blasenaffektion machen.

Als Pemphigus neuroticus werden Blasenbildungen zusammengefaßt, die vorkommen bei Syringomyelie, peripherer Neuritis und Herpes zoster. Es sind pemphigusartige Exantheme, die sich auf umschriebene Bezirke der Haut beschränken, in deren Bereich häufig Sensibilitätsstörungen nachweisbar sein können. Das sind Folgeerscheinungen eines abnormen Reizzustandes der für die Regulation der Vasomotoren einschlägigen Nervenzentren, die mit der Epidermolysis bullosa nicht verwechselt werden können, zumal ihre Lokalisation kaum je mit der unserer Dermatose übereinstimmt.

Größere Schwierigkeiten bei der Differentialdiagnose macht im allgemeinen die Vereinigung einer traumatischen Blasenbildung mit Atrophien der Haut. Meist wird allerdings betont, daß die Atrophien sich den Blasen anschließen. Es gibt aber Fälle, in denen man die Atrophien durch die Blasenbildung kaum zu erklären vermag, welch letztere dann als ein Symptom des kombinierten Krankheitsbildes aufgefaßt werden muß. Solche Fälle sind zuerst von Vidal und Hallopeau als „formes frustes“ der Epidermolysis beschrieben, die wir aber jetzt als typische Formen mit Dystrophien von Haut und Nägeln diagnostizieren können.

Die anatomische Untersuchung der bekannten Fälle hat bisher kein eindeutiges Resultat ergeben. Die Frage, in welcher Hautschicht die Blasen entstehen, ist auf Grund verschiedener an sich einwandfreier Ergebnisse verschieden

beantwortet worden. Goldscheider und Koebner untersuchten nur die Blasendecke und haben daraufhin eine akantholytische Entstehung der Blasen angenommen. Die Blase soll innerhalb der Stachelschicht liegen, so daß die Blasendecke aus Horn- und Stachelschicht besteht und den Blasengrund einige Reihen von Retezellen bilden.

Török hat den Sitz der Blasen in der Hornschicht angenommen und spricht von Keratolysis. Diese Annahme stützt er nur durch den klinischen Befund, daß die Blasendecke nach Auslaufen des Inhalts sehr feine Falten bildet. Von anderen Autoren ist diese Ansicht Töröks nicht anerkannt worden.

Eine wertvolle Arbeit Terebinskys berichtet über experimentelle Reibungslagen bei Menschen und Katzen, deren Ergebnisse sich teilweise mit den bisher genannten decken. Bei einer Reibungsblase, die er nach einem Selbstversuch am Oberarm excidierte, fand er die Decke der großen Blase bestehend aus Horn und Körnerschicht mit einigen Retezellen, ihre Basis aus den mittleren und unteren Schichten des Rete. Bei stärkerer und andauernder Reizung tritt eine Ablösung inmitten der Stachelschicht ein oder selbst zwischen dieser und des Cutis. Diese letzte Art der Ablösung haben Bukowsky und Beck bei ihren Fällen festgestellt. Auch von neuen Autoren wird dies immer wieder bestätigt. Nach diesen Forschungsergebnissen findet die Blasenbildung immer zwischen Epidermis und Papillarschicht statt. Die Ablösung der Epidermis ist eine totale. Manchmal sind einzelne Gruppen von Epithelzellen auf der Cutis gefunden, und zwar dort, wo durch die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen ein stärkerer Zusammenhang beider Lagen besteht.

Siemens will auf Grund der Literatur histologisch zwei Typen unterscheiden: eine profunde Form, bei der die Blasenbildung im wesentlichen epidermolytisch ist, und eine superfizielle Form, bei der die Blasenbildung akantholytisch, zuweilen auch keratolytisch ist. Die tiefen Blasen-

bildungen gehören, wie er wohl mit Recht annimmt, zu der dystrophischen Form der Epidermolysis bullosa. Leider ist die Zahl sicherer histologischer Untersuchungen bei den nicht dystrophischen Formen zu gering, um die postulierte Gesetzmäßigkeit beweisen zu können. Doch scheint die Blasenbildung bei dieser Form im allgemeinen oberflächlicher zu sein. Als Ausnahme hiervon fand Stühmer bei einem Fall, der klinisch der einfachen Form angehörte, vollkommene Ablösung der Epidermis von ihrer Unterlage.

Von verschiedenen Autoren sind leichte Veränderungen in der Umgebung der Blasen gefunden. Unter der Blase fand Terebinsky im oberen Teilder Cutis starke Erweiterung der Lymphgefäße und mäßige Erweiterung der Blutgefäße. Stühmer hat in noch anscheinend gesunder Haut krankhafte Vorgänge im Gewebe festgestellt. Die Epidermis hat im ganzen an Mächtigkeit etwas verloren, das Bindegewebe ist aufgelockert und die Papillen sind abgeflacht. Es findet sich vielerorts kleinzellige Infiltration in der Umgebung der Gefäße.

In der Annahme, die Pathogenese der Epidermolysis aufdecken zu können, hat man nach Veränderungen der elastischen Fasern in den Blasen und in der anscheinend gesunden Haut gesucht. Colombini und Bukowsky konnten nie Veränderungen nachweisen. Kaniky und Sutton konnten in allen Schnitten von Blasen und auch von normaler Haut das elastische Gewebe kaum finden. Beck hat einen Schwund in den oberen Cutisschichten unter den Blasen ebenfalls gefunden, nicht aber in der umgebenden Haut und er erklärt ihn als Folge der Degeneration in der ödematösen Partie der Haut. Sakaguchi nimmt an, daß die elastischen Fasern durch das Ödem und ihre Kontraktilität in die tieferen Schichten der Cutis verlagert sind. Siemens versucht die geringe Ausbildung der elastischen Fasern in den obersten Cutisschichten als ein ganz allgemeines Symptom narbiger und atrophischer Prozesse aufzufassen. Denn die Elastica unmittelbar unter einer auf nicht atrophischer

Haut lokalisierten Blase war gut ausgebildet, während atrophische Haut von demselben Fall, über der keine Blasenbildung bestand, eine gleichmäßige Verminderung und Verdünnung der elastischen Fasern aufwies. So kann es zur Zeit als annehmbar gelten, daß die klinisch noch normale Haut bei der Epidermolysis keine Veränderungen der Elastica aufweist.

Von Bukowsky und später von Sakaguchi sind die milienartigen Gebilde, die auch wir in unserem ersten Falle gefunden haben, eingehend untersucht. Es handelt sich um zystische Gebilde, die in den Ausführungsgängen der Schweißdrüsen, selten in den Haarbälgen entstanden sind. Die Schweißdrüsen und Talgdrüsen selbst zeigen keinen pathologischen Befund. Zysten kommen nur an Stellen vor, wo Blasen vorhanden waren. Wahrscheinlich werden die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen durch die Blasenbildung einfach abgerissen. Wenn die Blase abgeheilt ist, kann es möglich sein, daß die Ausführungsgänge ihre Durchgängigkeit verloren haben. Ist nach Abflußstörung eine Sekretansammlung aufgetreten, so werden die Sekretmassen allmählich resorbiert, ein Verhornungsprozeß setzt ein, und es entstehen verhornte Epithelzysten. Die elastischen Fasern fehlen fast ganz in der Umgebung der Zysten.

Die Morphologie des Blaseninhaltes ergibt keinen wesentlichen Befund. Das Serum kann mehr oder weniger sanguinolent sein mit entsprechendem Erythrozytengehalt. Häufig sind die zelligen Elemente in ähnlicher Zusammensetzung vertreten wie im weißen Blutbilde des Falles. Von einigen Autoren ist ein relatives Überwiegen von eosinophilen Zellen angegeben. Blasen, die sekundär infiziert sind, erfahren natürlich Leukozytenanreicherung.

Halten wir uns das klinische Bild unserer beiden Kranken vor Augen, so müssen wir sagen, daß im Vordergrund der krankhaften Erscheinungen die dystrophischen Veränderungen an Händen und Füßen stehen. Würde zu einer Zeit beobachtet, in der gerade gar keine Blasen

vorhanden wären, — eine Möglichkeit, die in leichten Krankheitsfällen sicherlich gegeben ist — so müßte die Diagnose hier auf Grund der bestehenden Dystrophien gestellt werden. Wir müssen an Hand unserer beiden Fälle in diesem Abschnitt die Beobachtungen über die dystrophische Form der Epidermolyse in den Vordergrund stellen, die an sich schon häufiger und besser beobachtet werden konnte und auch für die Pathogenese mehr Anhaltspunkte gibt. Die Veränderungen der Haut stellen sich im wesentlichen als disseminierte Atrophien dar, die wiederum die Prädilektionsstellen und besonders auffällig die Akra der Extremitäten befallen. Die Haut ist hier stark verdünnt, blaß oder bläulich. Gewöhnlich weisen Handrücken, Ellenbogen und Knie rundliche atrophische Stellen auf, die einen starken Glanz haben und beim Zusammenschieben eine feine Fältelung zeigen. Während diese Stellen selbst depigmentiert sind, zeigen frischere Herde einen hyperpigmentierten Saum. Wir fanden an Handrücken und Dorsalseite der Finger rundliche bis linsengroße Stellen, die unternivelliert lagen, teilweise aber selbst verfärbt waren. Häufig sind jedenfalls Pigmentverschiebungen.

Veränderungen der Nägel sind bei der dystrophischen Form ein typisches Symptom. Die Nägel an Händen und Füßen sind bald insgesamt, bald nur vereinzelt glanzlos und rissig, unregelmäßig mit höckeriger Oberfläche, von Längs- und Querfurchen durchsetzt, verdickt bis zu angedeuteter Onychogryphosis. Manchmal sind die Nägel Wülste unregelmäßig gestalteter bröckeliger Hornmassen von gelbbrauner Farbe. Diese Veränderungen können schon bei der Geburt ausgeprägt sein, häufiger gehen sie dem Fortschreiten und der Dauer der Epidermolysis parallel und sind dann als Folge epidermolytischer Prozesse im Nagelbett aufzufassen. Tatsächlich konnten auch wir bei unserem ersten Fall die Beobachtungen bestätigen, daß es durch eine Blase am Rande des Nagelbettes bei subungualer Blutung zu einer Lösung desselben kam. So finden

wir alle möglichen Übergangserscheinungen. Ganz junge Kinder haben vorübergehende Nageldystrophie gezeigt. Bei den einen erscheinen die Nägel matt, sind aber sonst noch ohne Veränderungen, bei anderen zeigen sich vereinzelt geringe Verdickungen.

In diesem Zusammenhange sind auch mangelhafte Entwicklung des Haarwuchses und Alopecie bei Epidermolytikern anzuführen. Wir meinen hier nicht so sehr eine primäre Alteration, die sich in einer ausgesprochenen Zartheit der Haare äußert, wie sie Stühmer schon sah. Dies weiche und dünne Haar, das auch bei unserem zweiten Patienten auffällt, darf wohl als eine konstitutionelle Eigentümlichkeit angesprochen werden, die an sich nichts zu tun hat mit dem Krankheitsvorgang der Epidermolysis. Aber Linser sah fast totalen Haarausfall bei zwei Schwestern, ohne daß sie Narbenbildung auf dem Kopf aufgewiesen hätten. Siemens sah allerdings bei einem 12jährigen Jungen durch Schuppen- und Kristenbildung bedingte Alopecie bei atrophischer Haut. Interessant ist eine Mitteilung von Finkelstein, der einen 5jährigen Jungen beobachtete mit Epidermolysis und einem schweren Darmkatarrh, durch dessen wechselnden Verlauf die Hautsymptome und der gleichzeitig bestehende Haarausfall deutlich beeinflußt wurden. Es können anscheinend dystrophische Störungen im Haarwuchs vorkommen, die in Parallele zu den Nagelveränderungen gesetzt werden können.

Auf Veränderungen im vasomotorischen Nervensystem wird später im Abschnitt über Pathogenese noch zurückzukommen sein. Die wesentlichen Erscheinungen, die wir bei unseren beiden Patienten gefunden haben, sind Akroasphyxie und Hyperhidrosis an Händen und Füßen. Auch Stühmer hat zwei Brüder beschrieben, bei denen Hände und Füße dunkelblaurot verfärbt waren. Linser gibt bei einer Patientin Beziehungen zur Raynaudschen Krankheit an, da sie Stechen und Kribbeln in den Fingern hatte.

Das alles sind Zeichen einer abnormen Reizbarkeit im Hautgefäßapparat, die man schon bei grober Prüfung der Vasomotorenerregbarkeit in stärkerem Dermographismus demonstrieren kann. Häufiger allerdings sind Beobachtungen über allgemeine und lokale Hyperhidrosis. Hiermit wird in Zusammenhang gebracht, daß sich in manchen Fällen die Krankheit im Sommer auffallend verschlimmert. Bei unseren Fällen besteht, obgleich Hyperhidrosis an Händen und Füßen vorhanden ist, keine Verschlimmerung in der warmen Jahreszeit. Doch hat Sakaguchi bei durch Pilocarpin oder heiße Vollbäder gesteigerter Schweißsekretion Reibungsblasen leichter erzeugen können.

Wenn man die Haut der Epidermolytiker nur kurze Zeit reibt, entsteht bekanntlich eine Lockerung der Epidermis, durch die sich entweder eine Blase entwickelt, oder die zum Abreißen von Teilen der Oberhaut führt. Wir erwähnten, daß nach Reiben von 1 Minute oder länger sich auch beim Normalen eine oberflächliche Hautschicht leicht abschieben läßt. Es wird nach Terebinsky das rein mechanische Resultat dieser Einwirkung abhängen von der Größe der verschiedenen Kräfte, ihrer Angriffsrichtung und, wenn diese verschiedenen Momente bei den verschiedenen Versuchen gleich sind, von Elastizität, Druck- und Zugfestigkeit der die Haut zusammensetzenden Schichten. Was ein länger anhaltender Druck erreicht, kann unter anderen Umständen ein einmaliger Stoß bewirken. Sind in unserem ersten Fall die Blasen hauptsächlich beim Hobeln aufgetreten, so konnten wir doch bei demselben Patienten während der klinischen Beobachtung feststellen, daß durch einen einmaligen heftigen Stoß die Entstehung von Blasen veranlaßt wurde. Bettmann hat die Ablösbarkeit der Epidermis untersucht, indem er in eine schon bestehende Blase Kochsalzlösung einspritzte und so eine erhebliche Vergrößerung der Blase erzeugte. Wir versuchten bei unserem einen Kranken zwei intradermale Kochsalzinjektionen von je 1 ccm im Bereich von Atrophien

auf dem Handrücken, jedoch ohne eine Blase erzeugen zu können. Die intrakutane Quaddel verschwand in derselben Zeit wie beim Kontrollfall. Siemens gibt ausführlich eine Methodik zur experimentellen Untersuchung an, die in Reibung, Klopfen, Kneifen oder Druck besteht und betont, daß an atrophischen Fällen die Blasenprovokation besonders leicht vonstatten geht.

Die chemische Reizung der Haut hat bei der Epidermolysis kaum etwas Besonderes ergeben. Da man bei einem verwandten Leiden wie der Dermatitis herpetiformis Überempfindlichkeit gegen Jod festgestellt hatte, brachte man Jodtinktur oder Jodkalisalbe auf die Haut, doch ohne eine übermäßige Reaktion feststellen zu können. Auch Sakaguchis Versuche mit Formalin, Äther, Salpetersäure und Teer zeigten keine Abweichung von der Norm. Bettmann konnte geradezu feststellen, daß auf die zur Blasenbildung disponierten Hautpartien chemische Reize weniger intensiv und später wirken als bei Gesunden. Er erklärt dies damit, daß durch das Fehlen des festen Zusammenhangs zwischen Epidermis und Corium das Eindringen der Substanzen in das letztere erschwert wird. Jedenfalls fand er eine auffallend schwache und langsame Wirkung der Blasenpflaster.

Physikalische Wirkungen haben dagegen stärkeren Einfluß auf das kranke Hautorgan. Da Wärme die lokale Blutzirkulation steigert, wird dadurch manchmal die Blasenbildung begünstigt. Der elektrische Strom hat nach Bukowsky keinen Einfluß auf die Haut. Berger sah bei dem Versuch, das Leiden durch Röntgenstrahlen zu beeinflussen, zahlreiche Blasen auftreten. Gleichfalls sah Stühmer eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Bestrahlung mit der Quarzlampe. Nach 5 Minuten trat eine intensive Reaktion ein, bestehend in Rötung, Schwellung und Blasenbildung. Im Gegensatz dazu berichtet Rosenthal von einem therapeutischen Erfolg bei einem Mann, der akut an Dermatitis herpetiformis und mit den Symptomen der Epidermolysis

erkrankt war. Durch Behandlung mit künstlicher Höhensonne und Sonnenbestrahlung sind die juckenden Bläschen und Infiltrationen am Rumpf völlig verschwunden und die Neigung zu traumatischer Blasenbildung soll zurückgegangen sein.

Über eine Veränderung des Krankheitszustandes unter wechselnden physiologischen und pathologischen Bedingungen findet man interessante Angaben in der Literatur. Eine häufig beobachtete Erscheinung ist das Nachlassen der Blasenbildung mit dem Alter vielleicht gleichzeitig mit der Abnahme des Gewebsturgors, wie Siemens meint. In einzelnen Fällen wurden Kinder mit den Anzeichen der Krankheit geboren, es können ihre Anfänge schon im intrauterinen Leben vorhanden gewesen sein. Wahrscheinlich ist aber, daß dann die ersten Blasen bei der Geburt erworben sind. In anderen Fällen beginnt die Blasenbildung bald nach der Geburt oder erst zu der Zeit, wenn die Kinder ins Spielalter kommen und mechanischen Schädigungen mehr ausgesetzt sind. Seltener entsteht die Krankheit später, wie in unseren beiden Fällen, und ihr erstes Auftreten fällt in die Zeit der Pubertät. So sah auch Bettmann drei Fälle im 12. Lebensjahr beginnen. Dagegen fanden Valentin und Lesser Besserung von der Pubertätszeit an. Colombini erwähnt einen Fall, bei dem durch Gravidität die Blasenbildung gänzlich ausgelöscht war. Allgeyer sah Schübe von Blasen mit den Menses auftreten.

Während akuter Infektionskrankheiten soll manchmal ein Nachlassen der krankhaften Anlage eintreten. Da es wiederholt beschrieben wurde, kann man dies wohl nicht allein auf den äußeren Umstand der Schonung zurückführen. So beschreibt Stühmer bei einem Fall Aufhören der Blasenbildung bei Masern, Scharlach und Diphtherie, Linser vollständiges Aufhören während einer Polyarthritis und in einem anderen Fall zweimal Besserung bei Lungenentzündung.

Über die Pathogenese der Epidermolysis sind von vielen Autoren Theorien aufgestellt, die wir größtenteils nur kurz wiederzugeben brauchen, weil sehr viele denselben Grundgedanken enthalten. Zusammengefaßt sehen sie das Wesentliche in einer leichten Ablösbarkeit der Epidermis, verbunden mit Störungen im Gefäßnervensystem.

Nicht mehr haltbar ist die Entzündungstheorie Valentins, der das Leiden für eine Dermatitis traumatischen Ursprunges hält. Die Idee Colombinis von einem parasitären Ursprung der Blasen ist längst abgelehnt. Untersuchungen auf Bakterien im Blaseninhalt durch Kulturverfahren und Tierexperiment blieben immer ohne ein brauchbares Ergebnis. Unhaltbar erscheint die Autointoxikationstheorie, die ebenfalls von Colombini stammt. Er nahm an, daß die Blasen aus dem Blutserum stammende Toxine enthalten, welche das Gewebe reizen und zur Blasenbildung führen.

Von verschiedenen Autoren wird eine auf hereditärer Grundlage beruhende Anomalie der Stachelzellenschicht angenommen. Goldscheider, Koebner u. a. denken an eine Akantholyse infolge geringerer Widerstandsfähigkeit der Epidermis. Koebner glaubt aber in seiner zweiten Arbeit, daß der Zusammenhang zwischen Epidermis und Cutis abnorm locker sei und daraus sehr leicht die Ablösung der Epidermis herrühre. Kaniky und Sutton nehmen eine mangelhafte Entwicklung der elastischen Fasern in der oberen Cutisschicht an und glauben, daß die Verbindung mit der Epidermis aus diesem Grunde leicht löslich sei.

Nach Török betrifft die pathologische Veränderung im wesentlichen das Blutgefäßsystem der Haut, welches eine gesteigerte Empfindlichkeit mechanischen Reizen gegenüber zeigt. Daher kommt es, daß im Anfang Hyperaemie und Ödem der Papillarschicht auftreten. Das Serum diffundiert in die Epidermis, hier hebt es die Hornschicht ab und erzeugt damit die exfoliative Blase. Das sind dieselben Veränderungen, wie man sie auf normaler Haut findet in-

folge von andauernden mechanischen Einwirkungen. Bei der Epidermolysis wird der Austritt des Serums schon durch geringfügige Traumen veranlaßt.

Für eine angioneurotische Theorie tritt außerdem Linser ein. Für das Primäre hält er eine vasomotorische Neurose, die in mehr oder weniger deutlichen Symptomen zum Ausdruck kommt, welche zur Raynaud schen Krankheit gehören. Hauptsächlich fand er in mehreren Fällen ausgesprochene familiäre Disposition dazu. Die wesentlichen Symptome bei Epidermolytikern, die er für seine Theorie anführt, sind: Abblassen der Finger auf geringe Wärmereize, blaurote Verfärbung bei Abkühlung, Kribbeln und Stechen in den Fingern, symmetrische Anordnung der Veränderungen, Schweißsekretionsanomalien etc. Eine solche vasomotorische Neurose soll zur Nekrose einer Epithelpartie führen. Von den Zerfallsprodukten geht ein Reiz aus, der zur Blasenbildung führt.

Gleichfalls sieht Stühmer in Störungen vasomotorischer Regulationen die Ursache der Blasenbildung. Er faßt aber die Blasenbildung als ein Symptom auf, das erst durch die Hautdystrophie bedingt ist. Ätiologisch nimmt er angeborene schwere Störungen im Stoffwechsel an, bedingt durch Hypofunktion von Schilddrüse und Nebenniere. Er stellt die Hypothese auf, daß bei abnormer Sekretion der Inkrete Zentren in der grauen Substanz des Rückenmarks in einen Reizzustand gesetzt werden, von welchem der normale Ablauf vasomotorischer Regulationen abhängig ist. Die Folge ist eine dauernde unregelmäßige Durchtränkung des Gewebes mit zu großen Flüssigkeitsmengen. Die Elastica wird schließlich wie alle anderen Elemente der Haut atrophisch, sodaß sich eine pathologische Empfindlichkeit der obersten Hautdecke einstellt und durch leichte Traumen Loslösung in Blasen eintritt.

Auf Grund der immer nachweisbaren leichten Ablösbarkeit der Epidermis und auf Grund der Heredität nimmt Sakaguchi eine kongenital angelegte minderwertige Ver-

bindung zwischen Cutis und Epidermis an. Dabei hält er eine besonders ausgebildete Fähigkeit des Papillarkörpers zur Ödembildung für möglich. Bei beiden Momenten handelt es sich um graduelle Steigerung normaler Verhältnisse. Sakaguchi hält es bei einer funktionellen Zusammengehörigkeit von Epithel und oberster Cutislage für möglich, daß ein und dieselbe Entwicklungsanomalie beide Schichten gemeinsam betroffen hat.

Polland nimmt eine Lymphsekretionsanomalie an, die sich in Hypersekretion der Lymphe äußert. „Die Blasen entstehen nicht durch Entzündung, sondern auf mechanischem Wege in nicht weiter veränderter Haut, indem die im Übermaß abgesonderte Gewebsflüssigkeit alle Zellagen der Haut durchtränkt und ihren Zusammenhang so lockert, daß ein geringer Insult genügt, um eine vollkommene Trennung zwischen Corium und Epidermis herbeizuführen.“ Als auslösendes Moment tritt die urticarielle Reaktion auf. Der ganze Vorgang ist mit dem Hautödem Quinckes und der Urticaria in eine Reihe zu stellen. Die Ursache der abnormen Reaktion ist unbekannt, vielleicht kommen Störungen im Stoffwechsel in Frage.

Von Siemens werden zwischen der Tiefe der Blasenbildung und dem klinischen Bilde gesetzmäßige Beziehungen angenommen. Bei der einfachen Form der Epidermolysis soll immer eine superficielle akantholytische Blasenbildung gefunden sein, während bei der dystrophischen Form immer eine eigentliche Epidermolyse vorliegen soll. Durch die tiefe Blasenbildung findet Siemens die Genese der Atrophien und Nagelveränderungen nicht geklärt. Die geringe Ausbildung des elastischen Gewebes in den oberen Cutisschichten ist nur ein Ausdruck der narbigen Atrophie, wie sie sich bei der dystrophischen Form als eine sekundäre Erscheinung findet.

Mayr und Katz gehen aus von der Frage, wie es kommt, daß einerseits Blasen auf mechanischer Grundlage entstehen können und andererseits artifizielle Insulte, aus-

geführt, um Blasen zu erzeugen, wirkungslos bleiben. Sie schließen sich der Ansicht derjenigen Autoren an, die den Ursprung der Erkrankung nicht in der Haut selbst, sondern in einer abnormen Reaktion der Hautgefäße suchen, etwa im Sinne einer Angioneurose. Die künstliche Blasenerzeugung ist nur dann zu erwarten, wenn der mechanische Reiz in einem Augenblick eingreift, in dem ein abnormer Reizzustand der Hautgefäße besteht. Je weniger Blasen zu beobachten sind, desto seltener wird sich die Haut im Zustand der Blasenbereitschaft befinden. Der Reizzustand wird wahrscheinlich nicht zentral bedingt sein, sondern direkt in den Kapillaren ruhen.

Unsere eigene Ansicht von der Pathogenese der Epidermolysis kann sich im wesentlichen auf Anschauungen stützen, wie sie Török, Linser und Sakaguchi vertreten haben. Die Tatsache, von der wir bei jeder pathogenetischen Erklärung ausgehen müssen, ist die abnorm leichte Ablösbarkeit der Epidermis von der Cutis. Sicherlich können feine Spaltbildungen in den untersten Schichten der Epidermis als Folge einer chronischen Dysregulation feinster Hautgefäße den primären Vorgang darstellen. Nur kann man ihn nicht so einfach formulieren, wie wir es bei Bauer finden, daß die Ödemflüssigkeit eines Quaddeldermographismus in das gelockerte Gefüge der Reteschicht eindringt und Blasen statt Quaddeln entstehen. Wohl werden wir bei der Blasenbildung der Epidermolytiker eine Analogie zu urtikariellen Reaktionen aufstellen können. Ich beobachtete einen 4jährigen Jungen, bei dem eine mechanische Reaktion der Haut viel leichter hervorzurufen war als bei unseren Epidermolysis-Fällen. Durch Aufschnellen des gespannt gehaltenen Fingers bildete sich innerhalb von 10 Sekunden eine beinahe pfenniggroße stark erhabene Quaddel, die über eine halbe Stunde bestehen blieb. Doch fand sich nicht die geringste Lockerung der Epidermis oder gar eine anhaltende Veränderung. Es muß, wie Sakaguchi betont, neben abnormen angioneuro-

tischen Vorgängen eine kongenital angelegte funktionell minderwertige Verbindung zwischen Cutis und Epithel vorhanden sein.

Daneben tritt die zuerst von Török vertretene Ansicht in ihr Recht, daß eine wesentliche pathologische Veränderung des Blutgefäßsystems der Haut vorliegt. Eine Überempfindlichkeit der Hautkapillaren sehen wir bei unseren beiden Fällen in ziemlich starkem, sofort eintretendem rotem Dermographismus. So sah Stühmer zwei Brüder mit hochgradigem Dermographismus, während Siemens leichte anämische Quaddelbildung bei seinen Provokationsversuchen auf der noch nicht dystrophisch veränderten Haut als akzidentelle Erscheinung auffaßt. Wichtige Belege für vasomotorische Veränderungen sind die erwähnten Beobachtungen Linsers. Schweißsekretionsanomalien und Akroasphyxie, die wir symmetrisch angeordnet finden, sind Erscheinungen einer Störung im vegetativen Nervensystem. Dabei werden die Kapillaren und ihr umgebendes Gewebe eine funktionelle Einheit mit gemeinsamer Regulation bilden, welche bei solchem Hautorgan durch mechanische Reize die Bildung von Blasen veranlassen. Die dystrophischen Veränderungen an Haut und Nägeln sind nicht ohne weiteres durch vorhergehende Blasenbildung zu erklären, wenn dies auch für viele der von uns beschriebenen lokalisierten runden Atrophien zutrifft. Keinesfalls ist die Nagelverkümmerung lediglich die Folge epidermolytischer Prozesse im Nagelbett. Der ganze Zustand solcher atrophisch dünnen Haut z. B. an den Händen ist aufzufassen als trophische Störung eigener Art, von der wir allerdings nicht mehr wissen können, als wir von einer trophischen Funktion sympathischer Nerven wissen. So sind Nagel- und Haarwuchsstörungen und jene feinen primären Hautatrophien selbständige Anzeichen einer gemeinsamen Schädigung. Wir können uns aber nicht Stühmers Ansicht anschließen, nach der die

Blasenbildung nur durch eine primär vorhandene Atrophie bedingt sein soll.

Die Epidermolysis bullosa ist in der Dermatologie ein typisches Beispiel für die Bedeutung der Heredität. Zwar ist die hereditäre Belastung bei der sog. dystrophischen Form des Leidens nicht evident. Deshalb wurden früher diese Fälle als nicht erblich aufgefaßt. So schien die Heredität zu fehlen in den Fällen von Bettmann, Bukowsky und Koebner. Wir verstehen sie erst jetzt mit unseren Kenntnissen über recessive Vererbung. Von eindeutigen Beispielen dominanter Vererbung seien nur genannt der Fall von Goldscheider, bei dem der Vater des Patienten, des Vaters Mutter, Bruder und Schwester des Patienten, außerdem drei Kinder der Schwester erkrankt waren. Colombini fand in drei Generationen einer Familie unter 47 Mitgliedern 24 Epidermolytiker.

Es ist das Verdienst von Siemens, Klarheit in die Gesetze der Vererbung bei der Epidermolysis gebracht zu haben. Länger bekannt war nur, daß die dystrophischen Fälle sich in ihrer Erblichkeit anders verhalten als die einfachen. Der Unterschied, den Siemens im histologischen Bild der dystrophischen und der einfachen Epidermolysis annehmen möchte, findet sein Analogon in dem prinzipiellen Unterschied, der in der Ätiologie beider Formen des Leidens sicher besteht. Die überwiegende Mehrzahl der Simplex-Formen beruht auf dominanter Vererbung, während die Dystrophica-Formen auf einer recessiv-pathologischen Erbanlage zu beruhen scheinen. Dem entspricht die verschiedene Art des familiären Auftretens. Bei den einfachen Formen ist meist einer der Eltern und im Durchschnitt die Hälfte der Kinder erkrankt, während bei den dystrophischen Formen meist beide Eltern gesund erscheinen, dagegen oft elterliche Blutsverwandschaft nachweisbar ist und Häufung des Leidens unter Geschwistern auftritt. Siemens hat eine genaue statistische Untersuchung gemacht über das familiäre Auftreten der Epider-

molysis bullosa simplex und gefunden, daß es sich um eine einfach dominante Erbkrankheit handelt. Er hat bei dieser Statistik die dystrophischen Fälle vollkommen ausgeschieden. Die gewonnenen Zahlen ergeben das bei dominantem Erbgang zu erwartende geringe Überwiegen der Kranken gegenüber den Gesunden. Außerdem kann man in den Stammbäumen häufig Konduktoren nachweisen, welche die krankhafte Erbanlage latent in sich tragen. Die Behauptung, daß das männliche Geschlecht bei der Epidermolysis überwiegt, läßt sich statistisch vorläufig nicht genügend nachweisen. Nur sehr selten ist die dystrophische Epidermolyse dominant. Der größte Teil der Dystrophica-Fälle ist tatsächlich recessiv erblich und bei einem nicht geringen Teile scheint komplizierte Vererbung vorzuliegen.

Die Minderwertigkeit des Hautorgans erweist sich durch den Beginn des Leidens in früher Kindheit und durch das familiäre Auftreten ohne weiteres als konstitutionell. Kongenitale Veränderungen bringen den Beweis, daß es sich um Individuen handelt, welche in ihrer ganzen Entwicklung fehlerhaft veranlagt und zurückgeblieben sind. Bettmann führt konstitutionelle Stigmen an, von Epidermolytikern und auch von solchen Familienangehörigen, welche von der Blasenbildung verschont bleiben: mangelhafte Entwicklung des Haarwuchses, Mißbildungen, körperliche Unterentwicklung, familiäre Häufung von Nervenleiden und Abweichungen vom normalen Blutbilde. So sprechen die zuerst von Spiethoff erhobenenen Befunde einer Lymphozytose oder Mononukleose für eine Konstitutionsanomalie im Bereiche des Blutbildungsapparates, die sich der abnormen Anlage des Hautorgans anreiht.

Unsere Therapieversuche stehen der Epidermolysis im allgemeinen machtlos gegenüber. Ihre Prognose ist aber quoad vitam fast immer gut. So kommt es im Einzelfalle auf eine möglichst gute Prophylaxe gegen neue Traumen an.

Wenn die Möglichkeit besteht, daß in die Pathogenese der Epidermolysis vasomotorische Störungen hineinspielen, so ist es naheliegend, bei dem Fehlen jeder kausalen Therapie an die Sympathektomie zu denken. Denn ein großes Anwendungsgebiet der periarteriellen Sympathektomie liegt auf dem Gebiete der Angioneurosen, zu denen in erster Linie gehören der Raynaudsche Symptomenkomplex, Akroparästhesien und Sklerodermie. Hierbei folgt oft dem operativen Eingriff eine unmittelbare Besserung sympathischer Störungen. Vasomotorische Zustände, die sich in Cyanose und Kältegefühl an den distalen Partien der Extremitäten äußern, sind sehr günstig beeinflußt. Für die Therapie von Epidermolysisfällen wird schon ein Erfolg der Operation häufig zum Nutzen gereichen können, nämlich die Beseitigung von Hyperhidrosis. In einem geeigneten Falle würde sich jedenfalls der Versuch lohnen, da bisher noch keine Erfahrungen darüber vorliegen. Alle Versuche, mit adstringierenden Mitteln die Haut umzustimmen, sind ohne Erfolg geblieben. Auch durch interne Mittel, wie Arsen oder Jod, ist keine Besserung erzielt. Der Versuch einer Behandlung mit Röntgenstrahlen brachte nur eine Verschlimmerung zustande. Nur durch Eigenserum-Injektion scheinen die Heilungsvorgänge befördert zu werden.

So können die beiden beschriebenen Fälle mehr Klarheit in die Pathogenese der Epidermolysis bullosa hereditaria bringen, nachdem durch Siemens ihre Vererbungspathologie wesentlich gefördert ist. Auch unsere beiden Kranken sind brauchbares Material für die neuere Anschauung von der absoluten Heredität der Epidermolysis bullosa; und zwar kann allem Anschein nach unsere Beobachtung eine Stütze abgeben für die Siemenssche Theorie, daß die dystrophische Form der Krankheit recessiv erblich ist, im Gegensatze zu der einfachen Form, welcher dominante Erblichkeit zukommt.

Trotz dieser Übereinstimmung aber muß es nach wie

vor fraglich erscheinen, ob die von dem genannten Autor vorgenommene Zweiteilung in eine einfache und dystrophische Form zu Recht besteht. Es liegt eine ganze Reihe von Beobachtungen vor, welche ein Übergehen der einen in die andere Form beweisen. Vor allem ist das Auftreten der einfachen Form kein Grund dagegen, daß sich nicht späterhin doch noch Dystrophien ausbilden. Man könnte in der einfachen Epidermolyse eine larvierte Form des Leidens erblicken. Auch histologisch sind keineswegs die Unterschiede der beiden Varietäten so konstant, daß daraufhin eine Trennung in zwei selbständige Krankheitsarten gegründet werden könnte.

Für die Pathogenese des Krankheitsbildes kann heute allein die Tatsache als feststehend betrachtet werden, daß eine qualitative Funktionsstörung die Kontinuitätsverhältnisse von Epidermis und Cutis betreffend, das wesentliche Moment für das Zustandekommen der Epidermolyse bildet. Dabei ist die Ursache solcher Hautkonstitutionsanomalien im Grunde noch völlig unklar. Nur darf wohl behauptet werden, daß angesichts der begleitenden dystrophischen Veränderungen allgemeiner Natur nicht lediglich eine auf die Haut abgestimmte Organstörung in Frage kommt, sondern daß letzten Endes eine allgemeine Entwicklungsstörung das Bedingende ist, also eine Konstitutionserkrankung in der Epidermolysis bullosa vorliegen dürfte.

Literatur.

1. Arning, Arch. f. Derm. u. Syph. 112, 1912.
2. Bauer, Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, Berlin 1921.
3. Berger, Arch. f. Derm. u. Syph. 80, 1906.
4. Bettmann, Arch. f. Derm. u. Syph. 55, 1901 u. in Riecke, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Jena 1923.
5. Blumer, Arch. f. Derm. u. Syph. 24, 1892.
6. Bukowsky, Arch. f. Derm. u. Syph. 67, 1903.
7. Colombini, Monatsh. f. prakt. Derm. 30, 1900.
8. Goldscheider, Monatsh. f. prakt. Derm. 1, 1882.
9. Hallopeau, Annales de Derm. et de Syph. 1898.
10. Hammer, Dermat. Zeitschr. 1906, S. 724.
11. Hansen, Dermat. Zeitschr. 1907, S. 780.
12. Juliusberg, Arch. f. Derm. u. Syph. 127, 1920.
13. Kaniky u. Sutton, Monatsh. f. prakt. Derm. 50, 1910.
14. Klausner, Arch. f. Derm. u. Syph. 116, 1913.
15. Koebner, Deutsche Med. Wochenschr. 1886 u. Arch. f. Derm. u. Syph. 70, 1904.
16. Lehmann, Die Grundlagen der periarteriellen Sympathektomie, Erg. d. Chirurgie u. Orthop. 17, 1924.
17. Leiner, Arch. f. Derm. u. Syph. 117, 1914.
18. Linser, Arch. f. Derm. u. Syph. 84, 1907.
19. Malinowski, Dermat. Wochenschr. 50, 1910.
20. Mayr u. Katz, Arch. f. Derm. u. Syph. 139, 1922.
21. Polland, Dermat. Zeitschr. 1916, S. 385.
22. Rona, Arch. f. Derm. u. Syph. 50, 1899.
23. Rosenthal, Dermat. Wochenschr. 70, 1920.
24. Sakaguchi, Arch. f. Derm. u. Syph. 121, 1916.
25. Siemens, Arch. f. Derm. u. Syph. 134, 1921 u. 139, 1922.
26. Spiethoff, Arch. f. Derm. u. Syph. 90, 1908 u. 123, 1917.

27. Stühmer, Arch. f. Derm. u. Syph. 126, 1919.
28. Terebinsky, Arch. f. Derm. u. Syph. 99, 1910.
29. Török, Arch. f. Derm. u. Syph. 47, 1899.
30. Valentin, Arch. f. Derm. u. Syph. 78, 1906.
31. Zinsser, Dermat. Zeitschr. 1908, S. 701.
32. Zweig, Arch. f. Derm. u. Syph. 125, 1918.